



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 831.350

BE

Classif. Internat. : C 07 D / A 61 X

Mis en lecture le : 14-1-1976

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention :

Vu le procès-verbal dressé le 14 juillet 1975 à 15 h 40

au Service de la Propriété Industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est décerné à la Sté dite: SYNTHELABO,
1, avenue de Villars, Paris (France),

repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T. Pincker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveaux esters cétoniques, leurs sels, leur préparation
et les médicaments qui les renferment,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet, non encore accordée à ce jour, déposée en France le 21 juin 1974, n° 74.21531.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 janvier 1975.

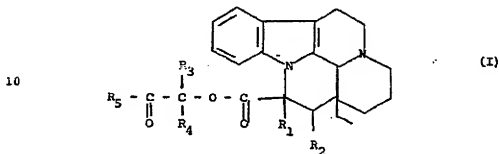
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur général,

[Signature]

R. RAUX

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule générale (I) ainsi que les sels d'addition qu'ils forment avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables.



15 Dans cette formule :

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe hydroxyle ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

20 ou R_1 et R_2 peuvent former conjointement une liaison supplémentaire entre les deux atomes de carbone qui les portent ;

R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle :

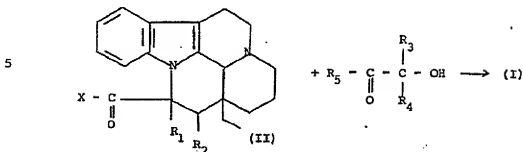
25 ne ou un groupe méthyle ;
et R₅ représente un alkyle inférieur renfermant de
1 à 4 atomes de carbone, par exemple un méthyle.

L'invention a également pour objet un procédé de
préparation de ces nouveaux produits selon lequel on fait ré-
agir l'acide vincaminique, désoxyvincaminique ou apovincami-
30 que ou l'un de leurs dérivés fonctionnels avec un dérivé céto-
nique approprié. Cette action s'effectue de préférence à une
température entre 75° et 120° au sein d'un solvant aprotique,
tel qu'un éther, un hydrocarbure, un hydrocarbure chloré, le
35 diméthylformamide, ou un mélange de solvants de cette nature.

Le dérivé fonctionnel peut être :

1. un halogénure d'acide que l'on fait réagir avec une hydroxy-alcanone selon le schéma suivant :

5



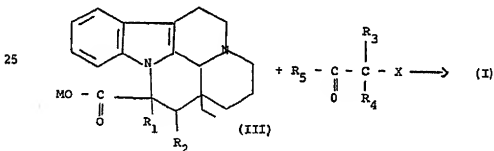
10

Dans ce schéma R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I) et X représente un atome d'halogène de préférence le chlore.

15 La préparation des halogénures d'acide (II) est réalisée, par exemple, par transformation de l'acide en son halogénure à l'aide d'un halogénure d'oxalyle, d'un halogénure de thionyle ou d'un dérivé halogéné du phosphore.

2. un sel alcalin que l'on fait réagir avec une alcanone halogénée selon le schéma suivant :

20



30

Dans ce schéma R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I) et M représente un atome de métal alcalin de préférence le sodium.

35 La préparation du sel (III) est effectuée à partir de l'acide, à l'aide d'une base alcaline par exemple un hydrure.

Les exemples ci-après, qui n'ont pas un caractère limitatif, feront aisément comprendre comment l'invention peut être réalisée.

EXEMPLE 1

Désoxyvincaminatate d'oxo-2 propyle et son oxalate

5 L^- (I) ; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_5 = CH_3$; numéro de code :
SL C 123,7

a) A une suspension de 15 g (0,0463 mol/g) d'acide
désoxyvincaminique, 300 ml de dichloro-1,2 éthane et 10 ml
de pyridine, on ajoute 12 g (0,1 mol/g) de chlorure de thio-
10 nyle. Ce mélange est agité pendant deux heures et la solution
homogène obtenue est évaporée à siccité. On ajoute 300 ml de
dichloro-1,2 éthane, 15 ml de pyridine et 15 g (0,2 mol/g)
d'hydroxy-1 propanone-2 et on porte le mélange à la tempéra-
ture du reflux pendant six heures.

15 La solution refroidie est lavée à l'eau, séchée
sur du sulfate de sodium et filtrée. Le filtrat est traité
par 3 g de noir décolorant puis filtré sur terre d'infusoire.
Le filtrat obtenu est évaporé à siccité.

20 On recueille ainsi 9 g (Rendement : 52%) de dé-
soxyvincaminatate d'oxo-2 propyle sous forme d'une résine.

b) A une solution de 11 g (0,029 mol/g) de désoxy-
vincaminatate d'oxo-2 propyle dans 110 ml de benzène, on ajoute
une solution de 3,65 g (0,029 mol/g) d'acide oxalique dans
50 ml de méthanol. On agite pendant 2 heures puis laisse re-
25 poser 15 heures. On évapore ensuite à siccité et on cristalli-
se le résidu dans un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique
1 : 1. On essore, on lave une fois avec le mélange de solvants
puis on sèche sous vide à 80°.

30 On obtient ainsi 6,5 g (Rendement = 50%) d'oxalate
de désoxyvincaminatate d'oxo-2 propyle P.F. = 160°C.

Analyse : $C_{25}H_{30}O_7N_2$ (470,50)

Calc % : C 63,07 H 6,47 N 5,89 O 24,57

Tr % : 62,67 6,30 5,95 24,80

35 EXEMPLE 2

Apovincaminatate d'oxo-2 propyle et son oxalate

L^- (I) R_1 et R_2 = double liaison, $R_3 = R_4 = H$; $R_5 = CH_3$;
numéro de code : SL C 147

5

a) A une suspension de 15 g (0,0463 mol/g) d'acide apovincaminique dans 150 ml de diméthylformamide, on ajoute, peu à peu en présence d'un gaz inerte, 2,24 g d'hydruure de sodium en dispersion à 50% dans l'huile minérale. Lorsque le sel de sodium est totalement formé on filtre. Au filtrat on ajoute 5 g de chloro-1 propanone-2 et on chauffe pendant 4 heures à 100° en agitant. On refroidit, on ajoute environ 150 ml d'acétate d'éthyle puis de l'eau jusqu'à la formation de deux phases. On décante la phase aqueuse et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur du sulfate de sodium, on filtre, on traite le filtrat par 3 g de noir décolorant, on re-filtre sur terre d'infusoire et on évapore la solution obtenue à siccité.

On recueille ainsi 15 g (Rendement = 85%) d'apovincamate d'oxo-2 propyle sous forme d'une résine.

b) A une solution de 15 g d'apovincamate de propanone-2 dans 100 ml de benzène, on ajoute une solution de 5 g d'acide oxalique dans 60 ml de méthanol. On agite pendant 12 heures. On évapore à siccité, on redissout la résine obtenue dans 50 ml d'éthanol et on verse cette solution goutte à goutte en agitant dans 500 ml d'éther. On décante, on dissout le précipité à chaud dans 150 ml d'éthanol et on laisse cristalliser par refroidissement lent. On essore les cristaux, les lave une fois à l'éthanol puis les sèche sous vide à 80°.

On recueille ainsi 13,75 g (Rendement : 75%) d'oxalate d'apovincamate d'oxo-2 propyle P. F. = 175°C.

Analyse : $C_{25}H_{28}O_7N_2$ (468,50)

Calc % :	C 62,89	H 6,12	N 5,87	O 25,12
Tr % :	62,38	6,08	5,70	26,25

L'invention comprend enfin les usages industriels et notamment pharmaceutiques des produits concernés. En effet, les principaux composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont révélé des propriétés intéressantes. La substance de référence choisie a été la vincamine.

Epreuve d'anoxie hypobare chez la souris

Des souris (souche CD1) sont maintenues dans une atmosphère appauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5,25% d'oxygène).

Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale.

Les composés étudiés sont administrés, à plusieurs doses, par voie intrapéritonéale, 10 minutes avant l'essai. Les pourcentages d'augmentation du temps de survie par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux témoins sont calculés.

La dose active moyenne (DAM), dose qui augmente le temps de survie de 100% est déterminée graphiquement.

Les effets obtenus avec les composés de l'invention ont été comparés à ceux de la vincamine. Les résultats de ces essais sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

20

25	Composés	Activité protectrice sur le test de l'anoxie hypobare	
		DAM mg/kg voie I.P.	
30		Valeur absolue	équiv. mol. de vincamine
	SL C 123	5,3	4
	SL C 147	5,0	4
	Vincamine	8	8

5

D'après ces essais, les principaux composés de l'invention possèdent une activité anti-anoxique nettement supérieure à celle de la vincamine. Ces propriétés pharmacologiques leur confèrent donc un intérêt thérapeutique en médecine humaine et vétérinaire, notamment dans le domaine des insuffisances cardio-circulatoires, cérébro-vasculaires ou respiratoires.

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale. Ces compositions pharmaceutiques peuvent également contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles les composés (I) sont pharmacologiquement et thérapeutiquement compatibles.

Font également partie de l'invention, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) et/ou un de leurs sels, en association avec l'acide ascorbique, soit sous forme d'acide libre, soit sous forme d'un de ses sels connus, soit sous forme d'un complexe tel que le complexe équimoléculaire acide ascorbique-nicotinamide ou le complexe équimoléculaire acide ascorbique-pyridoxine, ces associations présentant l'avantage de permettre une meilleure résorption des composés (I) par le tube digestif.

Pour l'administration par voie orale, on utilise toutes les formes usuelles appropriées à cette voie, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solutions ou suspensions buvables, le poids unitaire de principe actif pouvant varier entre 0,5 et 25 mg et la posologie quotidienne entre 0,5 et 100 mg.

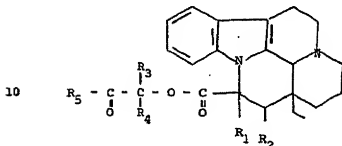
Pour l'administration par voie parentérale, on utilise des solutés préparés à l'avance ou extemporanément, tamponnés à pH physiologique. Ces solutés renferment, sous un volume de 1 à 5 ml, 0,5 à 20 mg de principe actif. En pratique, on les répartit en ampoules d'une contenance de 1 à 5 ml, pour administration par injection intramusculaire ou intraveineuse, ou pour administration par infusion intraveineuse lente. La dose quotidienne par voie parentérale peut varier entre 0,5 à 100 mg.

g

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la vincamine répondant à la formule générale (I)

5



dans laquelle

- 15 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe hydroxyle ;
 R_2 représente un atome d'hydrogène ;
 R_1 et R_2 peuvent aussi former conjointement une liaison supplémentaire entre les deux atomes de carbone qui les portent ;
 20 R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
 et R_5 représente un alkyle inférieur renfermant de
 25 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un méthyle, ainsi que leurs sels d'addition aux acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

2. Le désoxyvincaminat d'oxo-2 propyle et son oxalate.

30 3. L'apovincaminat d'oxo-2 propyle et son oxalate.

4. Méthode de préparation des composés spécifiés dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'on fait réagir l'acide vincaminique, désoxyvincaminique ou apovincaminique ou l'un de leurs dérivés fonctionnels
 35 avec un dérivé cétonique approprié.

5. Médicaments renfermant comme principe actif l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

4

6. Compositions pharmaceutiques renfermant parmi leurs principes actifs l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 associé à l'acide ascorbique ou à l'un de ses sels.

5 7. Compositions pharmaceutiques renfermant parmi leurs principes actifs l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 associé à un complexe contenant l'acide ascorbique.

8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 dans lesquelles le complexe est, soit le complexe équimoléculaire d'acide ascorbique et de nicotinamide, soit le complexe équimoléculaire d'acide ascorbique et de pyridoxine.

9. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 dans lesquelles les rapports entre les composés (I) et l'acide ascorbique, exprimés en poids de principes libres, sont compris entre 4/1 et 1/200.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9, dans lesquelles ces rapports sont compris entre 2/1 inclus et 1/5 inclus.

Bruxelles : le 14 juillet 1975.

P.Pon.de: SYNTHELABO.

OFFICE KIRKPATRICK-C.T. PLUCKER.

